

# Bipolar Bozuklukta Nörogörüntüleme

## *Neuroimaging in Bipolar Disorder*

Kemal Kara, Samet Verim, Süleyman Akarsu

### ÖZET

Bipolar bozukluk tekrarlayan ataklarla seyreden, işlevselliği belirgin olarak bozan kronik bir ruhsal bozukluktur. Nörobiyolojik temelleri olan hastalıkla ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Yapısal ve işlevsel görüntüleme tekniklerinin, bipolar bozukluğun etyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve tanısal yaklaşımının gelişmesine belirgin katkısı olmuştur. Beyin görüntüleme modalitelerindeki güncel gelişmeler sayesinde hastalığın altında yatan nöral sistemlerdeki anormallikler hakkında bilinenler artmaktadır. Nörobilişsel ve duygusal alanlarda belirgin bozulma olan bu hastalıkta, nesnel biyobelirteçlerin tanımlanması bozukluğun patofizyolojisini aydınlatmakta fayda sağlayacaktır.

*Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, nörogörüntüleme, nörobiyoloji*

### ABSTRACT

Bipolar disorder is characterized by recurrent attacks, significantly disrupts the functionality of a chronic mental disorder. Although there is growing number of studies on the neurobiological basis of the disorder, the pathophysiology has not yet been clearly understood. Structural and functional imaging techniques present a better understanding of the etiology of bipolar disorder and has contributed significantly to the development of the diagnostic approach. Recent developments in brain imaging modalities have let us learn more about the underlying abnormalities in neural systems of bipolar patients. Identification of objective biomarkers would help to determine the pathophysiology of bipolar disorder, a disorder which causes significant deterioration in neurocognitive and emotional areas.

*Keywords: Bipolar disorder, neuroimaging, neurobiology*

**F**onksiyonel (işlevsel) nörogörüntüleme yöntemleri başta olmak üzere nöroradyolojik yöntemler ruhsal bozuklukların merkezi mekanizmaları üzerine önemli bulgulara ulaştığımız ilgi çekici bir alan olmaya devam

etmektedir.[1] Yalnızca ruhsal bozukluklar değil duygu, düşünce ve davranışın nörobiyolojik temelleri de nöropsikolojinin ilgi alanındadır. Radyoligand çalışmalarının bu yöntemlere eşlik etmesi ile gelişen hibrid yöntemler, moleküler nöroradyoloji ile nöropsikofarmakolojinin odağına yerleşmiştir.[2]

İlaç tedavisi ve artan ölçüde de psikoterapinin ardından metabolizmada ve beyin işlevlerinde meydana gelen değişiklikler gösterilmeye başlanmıştır. Bugüne kadarki araştırmaların etkisi yöntemsel sorunlar nedeniyle sınırlı kalmış olsa da işlevsel nörogörüntüleme yöntemleri hatalı serebral geri bildirim döngülerinin ortaya çıkarılmasındaki rolü ve tedavi protokollerinin izlenmesinde umut verici görünmektedir. Bipolar bozukluklar araştırma modaliteleri içinde şizofreniden sonra işlevsel nörogörüntüleme çalışmalarının en verimli kullanıldığı bir başka alanı oluşturmaktadır.[2,3]

Bu yazıda bipolar hastalarda yapılan nörogörüntülemeye ilişkin bulgular araştırılmış ve ağırlıklı olarak son dönemde yayınlanan nörogörüntüleme çalışmalarının sonuçlarına değinilmiştir.

## **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve İşlevsel MRG (fMRG) Çalışmaları**

Bipolar bozukluğun hem akut hem de remisyon döneminde rastlanabilen, bilişsel ve duygusal alanlarda belirtilere neden olabilecek özgül işlevsel ve yapısal beyin anormalliklerinin gösterilmesinin bipolar bozukluk için nörobiyolojik bir belirteç olabileceği düşünülmüştür.[1,2] Bipolar bozuklukta aşırı duygusal reaktivasyon varlığının ve duyguların düzenlenmesindeki bozulmanın sebebi olarak, ventral- limbik yolaktaki işlevsel hiperaktivasyon (aşırı uyarılma) ile kortikal-bilişsel yolaktaki hipoaktivasyon (uyarılma azlığı) şeklindeki beyindeki yollar arasındaki dengenin bozulması gösterilmiştir.[3-5] Duyguların kontrolünün dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), anterior singulat korteks (ASK), prekuneus ve limbik yapıları da içeren ağ tarafından düzenlendiği bilinmektedir. Sonuç olarak bipolar hastalarda subkortikal yapıların duyguların kontrolü üzerinde yetersiz kaldığı düşünülmektedir.[5,6]

Nörobiyolojik modellerle yakından ilişkili olması nedeniyle kortikal ve subkortikal yapıları da içerecek şekilde tüm beyin bölgelerini inceleyen çalışmaların incelenmesi önem taşımaktadır. Hoenou ve arkadaşlarının yapısal nörogörüntüleme çalışmalarını ele aldığı meta-analiz çalışması sonuçlarına göre; sağ presentral girus, sağ anterior singulat, sol inferior frontal girus gri maddesinde bipolar hastalarda kontrol grubuna göre azalma, işlevsel olarak yapılan çalışmalarda ise bipolar hastalarda özellikle kortikal-bilişsel yolak

(ventrolateral prefrontal korteks, DLPFC, ASK, prekuneus) yapılarında nöral aktivasyonda azalma, ventral-limbik beyin yapılarında (parahipokampal girus ve amigdala) nöral aktivasyonda artış olduğu bildirilmiştir.[6] Özellikle parahipokampal hiperaktivasyonun ötimik, manik ve depresif dönemdeki bipolar hastalardaki yapılan çalışmalarda ortak olarak bildirilmesi, limbik hiperaktivasyonun bipolar hastalarda geçerli nörobiyolojik bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.[6] Tüm beyin bölgelerini yapısal ve fonksiyonel olarak inceleyen çalışmalarda, bipolar hastalarda hiperaktif subkortikal ağ ve hipoaktif kortikal-kognitif ağ varlığınının gösterilmesi, bipolar bozuklukta ventral-limbik ve kortikal-bilişsel beyin bölgeleri arasındaki orantının bozulması şeklindeki nörobiyolojik modeli desteklemektedir.

Houenou ve arkadaşlarının çalışmasında beklentilerin aksine, subgenual singulat korteks'te (SSK) aktivasyonda artış veya yapısal anormallik tespit edilmemiştir. Fakat Ellison ve arkadaşları benzer bir meta-analiz çalışmasında bipolar hastalarda presentral/ inferior frontal bölgeye yakın olan sağ insulada ve sağ anterior singulata yakın perigenual anterior singulatta gri maddede azalma bildirmiştir.[7] Ayrıca bu meta-analizde subgenual anterior singulatta defisit tespit edilmiştir. Yapısal çalışmaların meta analizinde ise subgenual anterior singulatta fark bulunamamış, ek olarak sol anterior singulat/medial frontal korteks gri maddesinde azalma olduğu bildirilmiştir.[8] Bu durum çalışmalarda incelenen parametreler, yöntem ve örnek grubundaki farklılığa bağlanabilir.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda sol hemisferde ventral-limbik aktivasyonda artış, sağ hemisferde kortikal-bilişsel beyin aktivasyonunda azalma şeklindeki lateralizasyon bulgusu, vokselle tabanlı morфометrik analiz yapan yapısal çalışmalarda ortaya konamamıştır. Önceki çalışmalarda genel olarak bipolar hastalardaki beyin anormalliklerinin sol hemisferle kısıtlı olduğu raporlanmıştır.[9] Bu lateralizasyon bulgusunun patofizyolojik mekanizması ve işlevsel önemi bilinmemektedir.

Bipolar hastalarda beyaz cevher anormallikleri sıkça bildirilmektedir. Vokselle tabanlı morфометrik analiz kullanılarak yapılan yapısal çalışmalarda bipolar hastalarda beyaz cevherde defisit ve azalma, T2 sekanslarda özellikle derin beyaz cevherde hiperintensite bildirilmiştir.[10-15] Beyaz cevher anormalliklerinin bipolar bozukluğun endofenotipi ve potansiyel bir biyobelirteç olabileceği önerilmiştir.[16] Fakat bipolar bozuklukta beyaz cevher anormalliklerinin altta yatan patofizyolojisi bilinmemektedir.

## Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) Çalışmaları

Konvansiyonel, yapısal MRG yöntemlerine göre difüzyon tensor görüntüleme (DTG) daha hassas ve daha fazla mikroyapısal özellikleri belirten bir görüntüleme yöntemidir.[17] DTG ile major olarak myelinizasyonun ve beyaz cevher yollarının koheransının göstergesi olan fraksiyonel anizotropi (FA) ölçülür.

Federine ve arkadaşları DTG yöntemi kullanılarak bipolar bozukluk hastalarında beyaz cevher anormalliklerini ölçen çalışmaların sonuçlarını derlediği yazısında, major olarak parahipokampal girusa yakın sağ beyaz cevher ve sağ ASK, SSK'te, FA'da azalma bildirmiştir.[18] Bu bölgede yer alan önemli yollar ; superior longitudinal fasikül, inferior fronto-okspital fasikül , inferior longitudinal fasikül ve posterior talamik fasiküldür. Bu dört yolak major iletişim yollarıdır. Bu yollar, yüzdeki duyguları tanımlama becerilerinde önemlidir. Rostral ASK ve SSK duygusal uyarıların tanımlanmasında, bilinçli duygusal yaşantılarda ve otomatik duygusal işlemede etkin rol oynamaktadır.[4,5,19] Bu duygusal işlemlerin işleyişi bipolar hastalarda bozuktur. Duyguları tanıma ve işleme sürecini düzenleyen bu bölgelerdeki işlevsel iletişimdeki değişikliklerin, bipolar hastalarda gözlenen belirtilere neden olduğu düşünülmektedir.[18]

## Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) Çalışmaları

Manyetik rezonans spektroskopi (MRS) yapısal özelliklere ek olarak dokuların kimyasal özelliklerini de araştırabilen özelleşmiş bir tekniktir. Özellikle beyin dokularındaki çeşitli metabolitlerin konsantrasyonu bu teknikle ölçülebilir.[20] Dager ve arkadaşları tedavi edilmemiş bipolar tip I bozukluğu olan hastalarda kolin, kreatin, N asetil aspartat, myoinozitol ve laktat konsantrasyonlarının frontal ve pariyetal beyaz cevherde farklı olmadığını, bipolar tip 2 hastalarda ise glutamat, glutamin ve GABA'nın frontal beyaz cevherde kontrol grubuna göre arttığını bildirmiştir.[20] Ayrıca Hamilton depresyon ölçeği skoru ile beyaz cevher kreatin ve fosfokreatin düzeyi arasında ilişki olduğu belirtilmiştir.

Manik ya da karam ataktaki hastalarda kontrol grubuna göre orbitolateral beyaz cevherde glutamat, glutamin düzeylerinde yükselme tespit edilmiştir.[21] Bu amino asitlerin valproat tedavisi ile düzeylerinde azalma olmuştur. Bu bulgu lityum ve valproatın glutamat geri alımını artırdığı bilgisi ile örtüşmektedir.[22,23] Öngür ve arkadaşları manik hastalarda, ASK ve pariyeto-okspital kortekste glutamin/glutamat oranında kontrol grubu ve şizofren hastalara göre artış bildirmiştir.[24] Bu durum nöronal-gliyal etkileşimlerdeki

anormalliğe bağlanmıştır. Port ve arkadaşları ise DLDPFK beyaz cevherinde glutamin/glutamat konsantrasyonlarında azalma tespit etmişlerdir.[25] Ami-noasit seviyesinin prefrontal korteksin orbital bölümünde artması ve dorsal bölümünde azalması prefrontal beyaz cevher yolağında anormal glutamerjik işleve işaret etmektedir.

### **Manyetik Transfer Görüntüleme Yöntemi Çalışmaları**

Manyetik transfer görüntüleme yöntemi diğer bir özelleşmiş MRG yöntemi-dir. Beyinde hacim kaybı olmasa bile myelin ve aksonal anormallikleri tespit etmeye yarar.[26] Bu teknikte makroyapısal bütünlük indeksi olan manyetizasyon transfer oranı (MTR) ile doku anormallikleri tanımlanır.

Bruno ve arkadaşları, bipolar hastalarda kontrol grubuna göre, anterior singulatın sağ subgenual bölümünde MTR' nin belirgin azaldığını bildirmiş-tir.[10] ASK'nın yürütücü ve duygusal fonksiyonlarda etkili olduğu ve bu bölgedeki hasarın duygusal tepkimelerde bozulma ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır.[27] Ek olarak bipolar bozukluğu olan hastalardaki bilişsel işlevler-deki bozulma ile superior temporal girus, unkus ve parahipokampal girustaki MTR azalması arasında bağıntı olduğu bulunmuştur. Bu nedenlerle bipolar hastalarda frontotemporal bölgedeki myelin ve aksonal anormallikler ile biliş-sel işlevlerdeki azalma arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür.[26]

### **Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) Çalışmaları**

Bölgesel serebral metabolik hız ve kan akımı, nöronal sinaptik aktivitenin göstergesi olarak kabul edilir. Bipolar hastalarda tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile yapılan beyin kan akımını değerlendiren çalışmalarda; depresif ataktaki hastalarda kontrol grubuna göre frontal lobda kan akımında artış, manik dönemdeki hastalarda ise sol frontal bölge, sol anterior singulat, parietal korteks ve sağ anterior temporal bölgelerde kan akımında azalma tespit edilmiştir.[28] Ayrıca psikotik belirtilerdeki artış ile kan akımında azalma arasında ilişki görülmüştür. Bu bulgular sonucunda frontal subkortikal yapılardaki kan akımının azalmasının bipolar hastalara özgün olabileceği belirtilmiştir.[28]

### **Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) Çalışmaları**

Pozitron emisyon tomografisi (PET) invazif bir yöntem olması ve fMRG'den daha az uzamsal çözünürlüğü olmasına rağmen perfüzyon ve metabolizma ölçülebilmesi nedeniyle özel bir tekniktir.[29] Bipolar tip I ve bipolar tip II

bozukluk tanısı almış hastalarda dinlenme durumu paradigmasında yapılan PET çalışmalarında, amigdala ve ventral striatal limbik subkortikal aktivitede kontrol grubuna göre artış tespit edilmiştir.[29-31] Üzgün duygudurum indüksiyonu sırasında, remisyonadaki ve depresyondaki hastalarda medial prefrontal kortekste sadece depresyondaki hastalarda lateral prefrontal kan akımında azalma olmuştur.[32]

Karar verme testi sırasında, manik hastalarda dorsal anterior singulat aktivitesinde artış, visseromotor duygusal ve davranışsal kontrolde etkili bir bölge olan orbitofrontal korteks (OFK) aktivitesinde azalma olmuştur.[33] İşitsel ayırım sürekli performans testi kullanılarak yapılan bir çalışmada deprese bipolar hastalarda kontrol grubuna göre prefrontal korteks metabolizmasında azalma; subkortikal (ventral striatum, talamus, sağ amigdala) yapılarda aktivasyonda normalleşme veya artış belirlenmiştir. Depresyonun derecesi prefrontal korteks ile negatif; anterior paralimbik korteks metabolizması ile pozitif korele bulunmuştur.[34] Zhang ve arkadaşlarının PET kullanarak bipolar tip I ve tip II hastaları karşılaştırdığı bir çalışmada, bipolar tip II hastalarda bipolar tip I hastalara göre ASK, bilateral orta ve inferior girus, insula ve striatumda hipometabolizma, sol parahipokampüste ise hipermetabolizma tespit edilmiştir.[35]

PET kullanılarak yapılan nöroreseptör çalışmalarında, manik hastalarda kontrol grubuna göre özellikle sağ frontal, temporal, pariyetal ve oksipital kortikal bölgelerde serotonin (5-HT<sub>2</sub>) reseptör bağlama kapasitesinde artış bildirilmiştir. Bu durum manik hastalarda beyin 5-HT<sub>2</sub> reseptörlerde azalma olduğunu göstermektedir.[36] Bipolar depresif hastalarda ise yüksek 5-HT<sub>1A</sub> bağlama potansiyeli tespit edilmiştir. Bu durum potansiyel olarak serotonin salınımında azalma ve postsinaptik 5-HT<sub>1A</sub> reseptör sayısında artışa neden olmaktadır.[37] Diğer bir çalışmada, tedavi altındaki ötimik bipolar hastalarda kontrol grubuna göre, 5-HT<sub>1A</sub> reseptör bağlama kapasitesinde farklılık bildirilmiştir. Bu durum tedavinin bir etkisi olabileceği gibi, 5-HT<sub>1A</sub> reseptör bağlama kapasitesindeki azalmanın bipolar hastaların atak dönemine özgü bir özellik olabileceğini gösterebilir.[38] Tedavi almamış bipolar hastalarda striatal dopamin taşıyıcılık uygunluğu sağlıklı kontrol grubuna göre bilateral dorsal kaudatta daha düşük olduğu, serotonin taşıyıcılığının ise talamus, dorsal singulat korteks, medial prefrontal korteks ve insulada artmış, pontin rafe çekirdeğinde ise azalmış olduğu bildirilmiştir.[39,40]

## Tedavinin Nöroradyolojik Bulguları Üzerindeki Etkisi

Bipolar hastalarda tedavinin beyinde yaptığı değişimlerin nöroradyolojik olarak gösterilmesi değişik yöntemler kullanılarak araştırmalarda sıkça incelenmiştir. Yapısal MRG çalışmalarında bipolar hastalarda tedavinin etkisi olduğu gösterildiği halde, fMRG ve DTG bulguları hakkında kısıtlı bilgi vardır.

Hafeman ve arkadaşları bipolar hastalarda MRG kullanılarak tedavinin etkisinin incelendiği 74 çalışmanın sonuçlarını derlemiştir.[41] Çalışmaların sadece 23'ünde metadolojik olarak tedavi alan ve almayan hastalar karşılaştırılmış ve bu çalışmaların yedisinde tedavi alan ve almayanlar arasında morfometrik farklılıklar tespit edilmiştir. Lityumun etkilerini inceleyen 44 çalışmanın 20'sinde ise lityum alanlarda, tedavi almayan hastalara veya kontrol grubuna göre hipokampus, amigdala, anterior singulat, ve subgenual singulat hacminde artış veya normalizasyon bildirilmiştir. Ayrıca gri madde hacmindeki artışın tedavi cevabıyla ilişkili olduğu görülmüştür. Antipsikotik tedavinin etkisini inceleyen 25 çalışmanın sadece birinde medial prefrontal korteks hacminde artma olmuştur. Yirmi iki antikonvulzan tedavinin etkisini inceleyen çalışmanın 17'sinde beyin hacimlerinde bir farklılık olmazken, beşinde beyin hacimlerinde normalizasyon veya hacimde artış bildirilmiştir.[41] Aynı çalışmada, tedavinin etkisini fMRG ile değerlendirilen çalışmalar, çalışmalarda kullanılan deneysel paradigmalara göre sınıflandırılmıştır.[41] Dinlenme durumu paradigmasında yapılan çalışmalarda, duygu işleme ve düzenlenmesinde etkili prefrontal korteks ve posterior yapılarda (superior temporal girus, amigdala) değişiklik tespit edilmiştir. Antipsikotik tedavinin ise bu değişim üzerine etkisi olmamıştır. Duygusal uyarıların işleme paradigması ile yapılan çalışmalarda, bipolar hastalarda duygusal uyarana yanıt olarak amigdala aktivasyonunda artış olmuştur. Amigdala cevabında artış, remisyondaki bipolar hastalarda mutlu/ korkulu yüzlerde olurken, depresyon dönemindeki hastalarda üzgün yüzlerde olmuştur. Çalışmaların çoğunluğunda tedavinin duygusal uyarın üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir. Birkaç çalışmada ise antidepresan tedavinin üzgün yüzlere cevap olarak amigdala-OFK bağlantısındaki artışı, antikonvulzan tedavinin prefrontal kortekste artışı azalttığı bildirilmiştir. Bilişsel görev paradigmasında yapılan çalışmalarda prefrontal korteks aktivasyonunda azalma, posterior singulat aktivasyonunda artma, ventrolateral prefrontal korteks, striatum, orta temporal girus, ASK ve amigdala aktivasyonunda artış belirlenmiştir. Yine çalışmaların büyük bölümünde tedavinin bilişsel işlevlerle ilişkili bölgelerde değişikliğe yol açtığına dair bulgu elde edilememiştir.[41]

İleriye dönük klinik çalışmalardaki fMRG sonuçlarına göre, bazı çalışmalarda prefrontal korteks ve temporal bölgelerdeki değişiklikler lamatrojin tedavisi ile normalleşmiştir.[42-44] Diğer uzunlamasına çalışmalarda amigdala ve prefrontal kortekste değişiklikler ile klinik iyileşme arasında korelasyon bulunmuştur.[45,46] Fakat bu değişiklikler üzerinde tedavinin mi genel klinik iyileşmenin mi etkisi olduğu kesin değildir.

DTG ile yapılan çalışmaların büyük bölümünde tedavinin FA üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir.[47-57] Sadece birkaç çalışmada lityumun beyin bazı bölgelerindeki FA'daki değişiklikleri normalleştirdiği belirtilmiştir.[58,59]

Özetle literatürde en tutarlı bulgular lityumun morfolojik MRG üzerinde etkileri hakkındaki bulgulardır. Lityum birçok çalışmada duyu düzenleme ve işlemede etkili gri madde hacmini özellikle amigdala, hipokampus ve SSK'te normalleştirmiş veya artırmıştır. Atipik antipsikotikler, antikonvulzanlar ve antidepresan tedavileri ile bipolar hastalarda tutarlı bir değişiklik tespit edilememiştir.

## **Bipolar Çocuk ve Ergen Hastalarda Yapılan Çalışmalar**

Bipolar bozukluk karmaşık, kronik gelişimsel bir bozukluktur.[60] Genç yaşta belirtilerin belirginleştiği bipolar hastalarda, hastalığın temel özelliklerinin incelenmesi gerekir. Çocuk ve ergen bipolar bozukluğu olan hastalarda yönetsel işlevler ve duyguların düzenlenmesinde bozulma olduğu bilinmektedir.[61-63]

İşlevsel çalışmalarda, remisyonda ve ötimik ergenlerde Stroop dikkat performans testi sırasında subkortikal alanlarda aktivasyonda artış bildirilmiştir.[64]. Diğer bir çalışmada ise çalışma belleği görevi ve duygusal yüz işleme görevi sırasında DLPFK ve subkortikal aktivasyonda artış olmuştur.[61] Bu bulgular ötimik ergenlerde sosyal bilişteki bozulmayı desteklemektedir.[65]

Yapısal çalışmalarda ergenlerde kortikal ve subkortikal yapılarda değişiklikler tespit edilmiştir.[64,66-68] Erişkin bipolar hastalarda amigdala hacminde büyüme raporlanırken, ergenlerde küçülme ya da normal amigdala hacmi saptandığı bildirilmiştir.[64,68,69] Voksel tabanlı morfolojik desenli yapılmış yayınlarda bipolar çocuk ve adolesanlarda DLPFK hacminde azalma saptanmıştır.[66,70]



## Sonuç

Bu makalede gözden geçirilen nöroradyolojik yöntemler kullanılarak yapılan çalışmaların ortak bulgusu; bipolar bozukluğu olan hastalarda duygudurum ve bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde rol oynayan özgül beyin bölgelerinin yapısal ve işlevsel olarak etkilendiği gösterilmişse de bu anormalliklerin ne kadarının hastalığının birincil etkilerine bağlı olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmaların kısıtlılıkları arasında, radyolojik algoritmalar ve kullanılan istatistiksel yöntemler arasındaki farklılıklar, çalışmaya alınan bipolar hastaların alt grup tanıların farklı olması, çalışmaya alınma sırasındaki atağın türü ve daha önceki atak sayısı arasındaki farklılıklar, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, madde kullanımı öyküsü, eş tanılar ve ilaç kullanım durumu gibi klinik değişkenlerde çeşitlilik olması, çalışmaya alınan hasta sayılarının yetersiz olması, uzunlamasına yapılan takip çalışmalarının yetersiz olması, olumsuz sonuçların yayınlanmaması gibi faktörler sayılabilir.

Bipolar bozukluğun nörogelişimsel ve nörodejeneratif özelliklerini araştırmak ve hastalığa özgü biyolojik belirteçleri saptayabilmek için, çocuk ve ergen hastalarda, hastalık açısından risk taşıyan sağlıklı bireylerde, daha büyük hasta grupları ile, hiç ilaç kullanmamış ve ilk atağında olan hastalarda, bipolar hastaların alt gruplarını da karşılaştıran, anatomik görüntüleme yöntemlerinin işlevsel görüntüleme yöntemleriyle bütünleştirildiği, ileriye dönük uzunlamasına takip çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Phillips ML, Vieta E. Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophr Bull* 2007; 33:893-904.
2. Singh I, Rose N. Biomarkers in psychiatry. *Nature* 2009; 460:202-207.
3. Blumberg HP, Charney DS, Krystal JH. Frontotemporal neural systems in bipolar disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2002; 7:243-254.
4. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2003; 54:515-528.
5. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13:833-857.
6. Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord* 2011; 132:344-355.
7. Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2010; 117:1-12.

8. Bora E, Fornito A, Yücel M. Voxelwise meta-analysis of grey matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 67:1097-1105.
9. Fountoulakis KN, Giannakopoulos P, Kovari E. Assessing the role of cingulate cortex in bipolar disorder: neuropathological, structural and functional imaging data. *Brain Res Rev* 2008; 59:9-21.
10. Bruno SD, Barker GJ, Cercignani M, Symms M, Ron MA. A study of bipolar disorder using magnetization transfer imaging and voxel-based morphometry. *Brain* 2004; 127:2433-2440.
11. McDonald C, Bullmore ET, Sham PC, Chitnis X, Wickham H, Bramon E et al. Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:974-984.
12. McIntosh AM, Job DE, Moorhead TW, Harrison LK, Lawrie SM, Johnstone EC. White matter density in patients with schizophrenia, bipolar disorder and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry* 2005; 58:254-257.
13. Stanfield AC, Moorhead TW, Job DE, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J et al. Structural abnormalities of ventrolateral and orbitofrontal cortex in patients with familial bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009;11:135-144.
14. Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M, Krishnan KR. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: a meta-analysis and review. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21:394-409.
15. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SC, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:1017-10132.
16. Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 60:93-105.
17. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:469-480.
18. Vederine FE, Wessa M, Leboyer M, Houenou J. A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35:1820-1826.
19. Wessa M, Linke J. Emotional processing in bipolar disorder: behavioural and neuroimaging findings. *Int Rev Psychiatry* 2009; 21:357-367.
20. Dager SR, Friedman SD, Parow A, Demopoulos C, Stoll AL, Lyoo IK et al. Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:450-458.
21. Cecil KM, DelBello MP, Morey R, Strakowski SM. Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar Disord* 2002; 4:357-365.
22. Dixon JF, Hokin LE. The antibipolar drug valproate mimics lithium in stimulating glutamate release and inositol 1,4,5-trisphosphate accumulation in brain cortex slices but not accumulation of inositol monophosphates and bisphosphates. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1997; 94:4757-4760.
23. Dixon JF, Hokin LE. Lithium acutely inhibits and chronically up-regulates and stabilizes glutamate uptake by presynaptic nerve endings in mouse cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1998; 95:8363-8368.

24. Öngür D, Jensen JE, Prescot AP, Stork C, Lundy M, Cohen BM et al. Abnormal glutamatergic neurotransmission and neuronal-glia interactions in acute mania. *Biol Psychiatry* 2008; 64:718-726.
25. Port JD, Unal SS, Mrazek DA, Marcus SM. Metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder: A 3T CSF-corrected magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Psychiatr Res* 2008; 162:113-121.
26. Bruno SD, Papadopoulou K, Cercignani M, Cipolotti L, Ron MA. Structural brain correlates of IQ changes in bipolar disorder. *Psychol Med* 2006; 36:609-618.
27. Damasio AR. Neuropsychology. Towards a neuropathology of emotion and mood. *Nature* 1997; 386:769-770.
28. Bhardwaj R, Chakrabarti S, Mittal BR, Sharan P. Single photon emission computerized tomography (SPECT) study of regional cerebral blood flow in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11:334-343.
29. Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71:431-447.
30. Mah L, Zarate CA Jr, Singh J, Duan YF, Luckenbaugh DA, Manji HK et al. Regional cerebral glucose metabolic abnormalities in bipolar II depression. *Biol Psychiatry* 2007; 61:765-775.
31. Blumberg HP, Stern E, Martinez D, Ricketts S, de Asis J, White T et al. Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biol Psychiatry* 2000; 48:1045-1052.
32. Kruger S, Seminowicz D, Goldapple K, Kennedy SH, Mayberg HS. State and trait influences on mood regulation in bipolar disorder: blood flow differences with an acute mood challenge. *Biol Psychiatry* 2003; 54:1274-1283.
33. Rubinsztein JS, Fletcher PC, Rogers RD, Ho LW, Aigbirhio FI, Paykel ES et al. Decision making in mania: a PET study. *Brain* 2001; 124:2550-2563.
34. Ketter TA, Kimbrell TA, George MS, Dunn RT, Speer AM, Benson BE et al. Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49:97-109.
35. Zhang L, Li CT, Su TP, Hu XZ, Lianus RA, Webster MJ et al. P11 expression and PET in bipolar disorders. *J Psychiatr Res* 2011; 45:1426-1431.
36. Yatham LN, Liddle PF, Erez J, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Imperial M et al. Brain serotonin-2 receptors in acute mania. *Br J Psychiatry* 2010; 196:47-51.
37. Sullivan GM, Ogden RT, Oquendo MA, Kumar JS, Simpson N, Huang YY et al. Positron emission tomography quantification of serotonin-1A receptor binding in medication-free bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2009; 66:223-230.
38. Sargent PA, Rabiner EA, Bhagwagar Z, Clark L, Cowen P, Goodwin GM et al. 5-HT(1A) receptor binding in euthymic bipolar patients using positron emission tomography with [carbonyl-(11)C]WAY-100635. *J Affect Disord* 2010; 123:77-80.
39. Anand A, Barkay G, Dziedzic M, Albrecht D, Karne H, Zheng QH et al. Striatal dopamine transporter availability in unmedicated bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011; 13:406-413.

40. Cannon DM, Ichise M, Fromm SJ, Nugent AC, Rollis D, Gandhi SK et al. Serotonin transporter binding in bipolar disorder assessed using [11C]DASB and positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 2006; 60:207-217.
41. Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS, Sanders EM, Phillips ML et al. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar Disord* 2012; 14:375-410.
42. Pavuluri MN, Passarotti AM, Harral EM, Sweeney JA. Enhanced prefrontal function with pharmacotherapy on a response inhibition task in adolescent bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:1526-1534.
43. Pavuluri MN, Passarotti AM, Parnes SA, Fitzgerald JM, Sweeney JA. A pharmacological functional magnetic resonance imaging study probing the interface of cognitive and emotional brain systems in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20:395-406.
44. Jogia J, Haldane M, Cobb A, Kumari V, Frangou S. Pilot investigation of the changes in cortical activation during facial affect recognition with lamotrigine monotherapy in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2008; 192:197-201.
45. Chang K, Karchemskiy A, Kelley R, Howe M, Garrett A, Adleman N et al. Effect of divalproex on brain morphometry, chemistry, and function in youth at high-risk for bipolar disorder: a pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19:51-59.
46. Chang KD, Wagner C, Garrett A, Home M, Reiss A. A preliminary functional magnetic resonance imaging study of prefrontal-amygdala activation changes in adolescents with bipolar depression treated with lamotrigine. *Bipolar Disord* 2008; 10:426-431.
47. Wang F, Kalmar JH, He Y, Jackowski M, Chepenik LG, Edmiston EE et al. Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66:516-521.
48. Versace A, Almeida JR, Quevedo K, Thompson WK, Terwilliger RA, Hassel S et al. Right orbitofrontal corticolimbic and left corticocortical white matter connectivity differentiate bipolar and unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2010; 68:560-567.
49. Zanetti MV, Jackowski MP, Versace A, Almeida JR, Hassel S, Duran FL et al. State dependent microstructural white matter changes in bipolar I depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259:316-328.
50. Barnea-Goraly N, Chang KD, Karchemskiy A, Howe ME, Reiss AL. Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based spatial statistics analysis. *Biol Psychiatry* 2009; 66:238-244.
51. Chaddock CA, Barker GJ, Marshall N, Schulze K, Hall MH, Fern A et al. White matter microstructural impairments and genetic liability to familial bipolar I disorder. *Br J Psychiatry* 2009; 194:527-534.
52. Wang F, Kalmar JH, Edmiston E, Chepenik LG, Bhagwagar Z, Spencer L et al. Abnormal corpus callosum integrity in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2008; 64:730-733.
53. McIntosh AM, Munoz Maniega S, Lymer GK, McKirdy J, Hall J, Sussmann JE et al. White matter tractography in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 64:1088-1092.

54. Wang F, Jackowski M, Kalmar JH, Chepenik LG, Tie K, Qiu M et al. Abnormal anterior cingulum integrity in bipolar disorder determined through diffusion tensor imaging. *Br J Psychiatry* 2008; 193:126-129.
55. Frazier JA, Breeze JL, Papadimitriou G, Kennedy DN, Hodge SM, Moore CM et al. White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9:799-809.
56. Wessa M, Houenou J, Leboyer M, Chanraud S, Poupon C, Martinot JL et al. Microstructural white matter changes in euthymic bipolar patients: a whole-brain diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2009; 11:504-514.
57. Yurgelun-Todd DA, Silveri MM, Gruber SA, Rohan ML, Pimentel PJ. White matter abnormalities observed in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2007; 9: 504-512.
58. Macritchie KA, Lloyd AJ, Bastin ME, Vasudev K, Gallagher P, Eyre R et al. White matter microstructural abnormalities in euthymic bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2010; 196:52-58.
59. Sussmann JE, Lymer GKS, McKirdy J, Moorhead TW, Muñoz Maniega S, Job D et al. White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Bipolar Disord* 2009; 11:11-18.
60. Karababa İF, Çiçek E, Çiçek İE, Kayhan F, Aşkın R. Bipolar-I bozukluğu olan hastalarda klinik özellikler ile hastalığın seyri arasındaki ilişki. *Selçuk Tıp Dergisi* 2012; 28:9-12.
61. Rich BA, Schmajuk M, Perez-Edgar KE, Pine DS, Fox NA, Leibenluft E. The impact of reward, punishment, and frustration on attention in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58:532-539.
62. Birmaher B, Axelson D, Strober M, Gill MK, Valeri S, Chiappetta L et al. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:175-183.
63. Demirel A, Demirel ÖF, Kadak MT, Duran A. Ötimik bipolar hastalarda nörobilişsel defisitler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2012; 4:381-395.
64. Blumberg HP, Martin A, Kaufman J, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie C et al. Frontostriatal abnormalities in adolescents with bipolar disorder: preliminary observations from functional MRI. *Am J Psychiatry* 2003;7:1345-1347.
65. McClure EB, Treland JE, Snow J, Schmajuk M, Dickstein DP, Towbin KE et al. Deficits in social cognition and response flexibility in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:1644-1651.
66. Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC, Drevets WC, Charney DS, Pine DS et al. Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:734-741.
67. Chang K, Adleman NE, Dienes K, Simeonova DI, Menon V, Reiss A. Anomalous prefrontal-subcortical activation in familial pediatric bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:781-792.
68. Blumberg HP, Fredericks C, Wang F, Kalmar JH, Spencer L, Papademetris X et al. Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7:570-576.

69. Chen BK, Sassi R, Axelson D, Hatch JP, Sanches M, Nicoletti M et al. Cross-sectional study of abnormal amygdala development in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 56:399-405.
70. Blumberg HP, Krystal JH, Bansal R, Martin A, Dziura J, Durkin et al. Age, rapid-cycling, and pharmacotherapy effects on ventral prefrontal cortex in bipolar disorder: a cross-sectional study. *Biol Psychiatry* 2006; 59:611-618.

---

**Kemal Kara**, Uzm. Dr., Beytepe Asker Hastanesi, Ankara; **Samet Verim**, Uzm. Dr., Ankara Mevki Asker Hastanesi, Ankara; **Süleyman Akarsu**, Dr., GATA, Ankara.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Kemal Kara, Beytepe Asker Hastanesi, Ankara, Turkey.  
E-mail: drkemalkara@yahoo.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: [www.cappsy.org/archives/vol5/no1/](http://www.cappsy.org/archives/vol5/no1/)

Çevrimiçi yayım / Published online 28 Ekim/October 28, 2012; doi:10.5455/cap.20130501

---